

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. D. Glaubitt)
der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. G. A. Neuhaus)
im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin

Kinetik der Ganzkörper- und
Organradioaktivität nach intravenöser Injektion
von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Eckhard Marx
aus Gräfentonna/Thüringen

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548807_0102

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. D. Glaubitt)
der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. G. A. Neuhaus)
im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin

Kinetik der Ganzkörper- und
Organradioaktivität nach intravenöser Injektion
von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Eckhard Marx

aus Gräfentonna/Thüringen

Referent: Professor Dr. med. Dieter Glaubitt

Korreferent: Professor Dr. phil. nat. Dipl.-Phys. Alexander Kaul



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 10. Dezember 1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	3
Ergebnisse	9
Diskussion	26
Zusammenfassung	33
Literatur	34

Einleitung

Technetium (griechisch: $\tau\epsilon\chi\eta\tau\omicron\varsigma$ künstlich, Ordnungszahl 43) wurde 1937 von PERRIER und SEGRE entdeckt. Mit Mangan (Ordnungszahl 25) und Rhenium (Ordnungszahl 75) gehört es der Gruppe VII A des periodischen Systems der Elemente an. Chemisch verhält es sich dem Rhenium sehr ähnlich; in seinen beständigsten Verbindungen tritt es siebenwertig auf. Von seinen mindestens 20 bekannten Isotopen ist keines stabil; das langlebigste, ^{99}Tc mit einer physikalischen Halbwertszeit von $2,12 \times 10^5$ Jahren, macht etwa 6,2 % der Spaltprodukte in Atommeilern aus (REMY, 1961).

Die biologische Verwandtschaft des Technetiums mit den Halogenen (Gruppe VII B des periodischen Systems der Elemente) wurde erstmals 1953 bekannt, als seine Anreicherung in der Schilddrüse beschrieben wurde (BAUMANN u. Mitarb., 1953). Das für die medizinische Diagnostik geeignetste Isotop $^{99m}_{43}\text{Tc}$ entsteht durch β -Zerfall von $^{99}_{42}\text{Mo}$ (physikalische Halbwertszeit 2,8 Tage; Grenzenergie der β -Strahlung 1,23 MeV), einem Produkt der Uran- und Thoriumspaltung. ^{99}Mo wird zweckmässigerweise an eine Al_2O_3 -Säule adsorbiert, aus der mit verdünnten Säuren oder isotonischer Kochsalzlösung ^{99m}Tc als Pertechnetat (TcO_4^-) eluiert werden kann (SCHEER u. MAIER-BORST, 1963).

^{99m}Tc zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6,05 Stunden durch isomeren Übergang zu ^{99}Tc unter Abgabe einer Gammastrahlung mit den Energien von 0,02 MeV (Zerfallshäufigkeit 98,68 %), 0,140 MeV (Zerfallshäufigkeit 98,68 %) und 0,142 MeV (Zerfallshäufigkeit 1,4 %) (SMITH, 1965). Durch innere Konversion (Konversionskoeffizient 0,095) entsteht eine Strahlung mit der mittleren Energie 0,014 MeV (SMITH, 1965). Die durch den β -Zerfall des ^{99}Tc zu ^{99}Ru (stabil) bedingte Strahlendosis ist vernachlässigbar klein. Die Dosiskonstante des ^{99m}Tc ($0,67 \text{ r/mCi} \cdot \text{h}$ in 1 cm Entfernung für eine punktförmige ^{99m}Tc -Quelle) ist niedrig (SMITH, 1964).

Die anteilmässig überwiegende Energie der Gammastrahlung des ^{99m}Tc liegt mit 0,140 MeV in dem für die Szintigraphie besonders günstigen Bereich. Bei

einer Halbwertschicht von 4,6 cm im Gewebe ist die Erkennung auch tiefliegender Strukturen möglich. Da die Halbwertschicht für Blei nur 0,03 cm beträgt, lassen sich bei Anwendung von ^{99m}Tc im Vergleich zu der von ^{131}J oder ^{197}Hg Messköpfe mit dünnwandigeren, besser auflösenden und leichteren Kollimatoren sowie dünneren Szintillationskristallen benutzen.

In dem Bestreben, die szintigraphische Darstellung von Organen mit erheblichem Anteil des retikuloendothelialen Systems (= RES) zu verbessern und gleichzeitig die absorbierte Strahlendosis zu senken, stellten HARPER u. Mitarbeiter (1964 c) ^{99m}Tc -Schwefelkolloid her. Eine wesentlich vereinfachte Präparationsmethode wurde 1966 von STERN und McAFEE angegeben. Auf diese Methode gründet sich die Herstellung eines ^{99m}Tc -Schwefelkolloids mit Hilfe eines Bestecks (Tesuloid [®]; Fa. E.R. Squibb & Sons, New Brunswick, N. J.). Es enthält alle Reagenzien pyrogenfrei und steril und wird in Einmalspritzen mit vorgegebenen Mengen geliefert.

In der vorliegenden Arbeit werden die Kinetik der Ganzkörperradioaktivität und der Radioaktivität in zahlreichen Organen von Ratten nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid untersucht, das mit diesem Besteck hergestellt worden war. Da die Kinetik des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids in den ersten Minuten nach seiner Verabreichung bisher nicht bekannt ist, jedoch für die nuklearmedizinische Anwendung dieser radioaktiv markierten Verbindung bedeutsam ist, erfolgten Kurzzeituntersuchungen.

Methodik

Die Untersuchungen erfolgten an 250 - 300 g schweren männlichen Wistar-Ratten (bezogen von der Versuchstierzucht W. Krispien, Hamburg 73). Die Tiere erhielten Wasser und "altromin"-Presslinge (Altromin GmbH, Lage/Lippe) nach Belieben. 39 Ratten wurden $30 \mu\text{Ci } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid in 0,3 ml Flüssigkeit in eine Schwanzvene injiziert. Bei 26 Ratten wurde innerhalb der ersten 30 Minuten die Organradioaktivität verfolgt. Bei 13 Ratten wurden über 34 Stunden die Ganzkörperradioaktivität und die gesamte Ausscheidung im Kot und Urin gemessen.

Zur Herstellung des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloids diente Tesuloid [®] (E.R. Squibb & Sons, Inc., Radiopharmaceutical Dept., New Brunswick, N. J./USA, über Chemische Fabrik von Heyden, München 19). Tesuloid [®] enthält folgende Reagenzien:

1) In einem Reaktionsfläschchen:

3 ml Reaktionslösung mit Natriumthiosulfat (4 mg/ml),
Gelatine A (3 mg/ml) und
Kaliumphosphat (8,5 mg/ml)

2) In Spritze A: 2 ml 0,25 n HCl

3) In Spritze B: 2 ml einer Pufferlösung aus Natriumdihydrogenphosphat (35 mg/ml) und Natriumhydroxid (10 mg/ml)

Um ein stets gleichbleibendes Präparat zu erhalten, wurden jeweils 3 ml eines Gemisches aus $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Eluat aus einem sterilen Generator Technetop [®] II (E.R. Squibb & Sons, Inc., Radiopharmaceutical Dept., New Brunswick, N. J./USA, über Chemische Fabrik von Heyden, München 19; Konzentration von Aluminiumionen im Bereich von 1 - 2 $\mu\text{g/ml}$) und der sterilen, pyrogenfreien Elutionsflüssigkeit (0,9 % Kochsalzlösung mit Natriumhypochlorit, mit 0,01 - 0,02 % freiem Chlor, p_{H} 4,0 - 6,8) in das Reaktionsfläschchen gegeben. Dann wurden der Inhalt der Spritze A zugefügt und das Fläschchen im kochenden Wasserbad genau 10 Minuten lang erhitzt. Nach wenigstens fünfminütigem Abkühlen wurde zur Neutralisation der Inhalt der Spritze B zugegeben. Die Radio-

aktivität des fertigen Präparates wurde so berechnet, dass die Injektionsdosis etwa $30 \mu\text{Ci } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ in 0,3 ml enthielt. Bei Verwendung von mehr als 1 ml Eluat und einer Erhitzungsdauer von 10 Minuten werden maximal 95 % des zugegebenen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ an das Schwefelkolloid gebunden (HANEY u. Mitarb., 1971). Ein flockiger Niederschlag durch Verunreinigung mit Al^{3+} -Ionen wurde bei Gebrauch des fertigen Präparates innerhalb einer Stunde nicht beobachtet (s. auch HANEY u. Mitarb., 1971).

Nach der intravenösen Injektion des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloids wurden Kot und Urin über 9 und 24 Stunden möglichst vollständig gesammelt und ihre Radioaktivität in einem Becherglas von etwa der Grösse des zur Ganzkörperradioaktivitätsmessung der Ratten benutzten Kunststoffbehälters unter gleichen geometrischen Bedingungen wie die Tiere selbst im Ganzkörperzähler gemessen. Die Ausscheidung des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ im Kot und Urin liess sich daher auf die injizierte Dosis $^{99\text{m}}\text{Tc}$ beziehen.

Die zur Untersuchung der Organverteilung verwendeten Ratten wurden 10 Minuten vor dem Versuch mit Äther narkotisiert. Mit Versuchsbeginn wurde die Äthernarkose abgebrochen, die Tiere injiziert und nach 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 5,0 und 30 Minuten nach Injektion wurden die Tiere dekapitiert und entblutet.

Der Kadaver, einschliesslich Kopf und Blut, wurde im Ganzkörperzähler für Ratten in einer Stellung gemessen, bei der die Geometrieabhängigkeit am geringsten war; die gemessene Radioaktivität ergab die 100 % -Dosis. Anschliessend wurden die Leber des Tieres herauspräpariert und der Kadaver ohne Leber unter gleichen geometrischen Bedingungen erneut gemessen. Ebenso wurde nach Entfernung von Milz und beiden Nieren verfahren. Die Radioaktivität von Leber, Milz und Nieren wurde ausserdem in Uhrglasschälchen oder in Reagenzgläsern in der für eine punktförmige Strahlenquelle günstigsten Lage bestimmt. Bei allen Messungen betrug der mittlere statistische Fehler weniger als 0,3 %.

Die Nettoimpulsbeträge der ersten Messung (Organ im Kadaver in situ) verhielten sich zu denen der zweiten Messung (Organ allein in geometrischer Mitte) wie 1,00 : 1,10. Diese Relation wurde bestätigt in einem Versuch, bei dem in den Kadaver einer nichtradioaktiven Ratte verschiedene Organe einer

anderen Ratte eingelegt wurden, der ^{99m}Tc -Schwefelkolloid injiziert worden war.

Den Tieren wurden folgende Organe oder Organproben entnommen: Herz (blutleere Ventrikel ohne Vorhöfe; 0,6 - 0,9 g), Rippenknorpel (40 - 60 mg), Lunge (1,2 - 2 g), Pankreas (40 - 60 mg), beide Nebennieren (30 - 55 mg), beide Hoden (2 - 3 g), Magen (ohne Inhalt; 1,2 - 1,6 g), Dünndarm (ohne Inhalt, etwa 8 cm anschliessend an die Flexura duodenojejunalis; etwa 1 g), Dickdarm (ohne Inhalt, 6 cm Colon hinter der Bauhinschen Klappe; etwa 1 g), Skelettmuskulatur (aus dem Quadriceps femoris; etwa 1 g) sowie das Knochenmark aus beiden Femora (20 - 80 mg). Die Ergebnisse wurden auf das Feuchtgewicht bezogen, da in Vorversuchen ein konstantes Verhältnis des Feuchtgewichts zum Trockengewicht festgestellt worden war.

Die Ganzkörperradioaktivität der lebenden Ratten und der Tierkadaver wurde in einem Ganzkörperzähler für Ratten (Berthold/Friesseke GmbH, Karlsruhe-Durlach) bestimmt. Der Aufbau ist folgender: 2 NaJ(Tl)-Kristalle von 60 mm Höhe und 60 mm Durchmesser stehen sich im Abstand von 20,8 cm gegenüber, umgeben von einer allseits 50 mm dicken Bleiabschirmung. Die Geometrieabhängigkeit der Messungen wurde eingehend untersucht (Abb. 2), wobei stets in der zentralen Verbindungsachse gemessen wurde. Die ausgezogene Linie in Abb. 1 stellt für eine nahezu punktförmige ^{99m}Tc -Quelle die Abhängigkeit der gemessenen Impulse von der Lage in der Verbindungsachse zwischen beiden Kristallen dar. In 10,5 cm Höhe über dem unteren Kristall ist die Geometrieabhängigkeit am geringsten. - Der gleiche Versuch wurde mit einer 200 g schweren Ratte, der zuvor ^{99m}Tc -Schwefelkolloid injiziert worden war, in einem zylindrischen, engen Kunststoffbehälter von 87 mm Höhe und 90 mm Durchmesser durchgeführt. Die gestrichelte Linie in Abb. 1 zeigt die Abhängigkeit der Nettoimpulsbeträge vom Abstand des unteren Kristalls zum Boden des Kunststoffbehälters. Aufgrund des grösseren Verteilungsvolumens des ^{99m}Tc in der Ratte ist die Geometrieabhängigkeit in der optimalen Lage, die für alle weiteren Messungen benutzt wurde, geringer als bei einer punktförmigen ^{99m}Tc -Quelle.

Nach Aufzeichnung des Spektrums der Gammastrahlung des ^{99m}Tc wurde die optimale Fenstereinstellung bei einer unteren Schwelle von 80 Skalenteilen mit einer Fenstereinstellung von 50 % ermittelt. Ferner wurde eine Totzeitkurve bei integraler Messung (untere Schwelle: 20 Skalenteile) erstellt. Die injizierte ^{99m}Tc -Dosis (etwa $30\ \mu\text{Ci } ^{99m}\text{Tc}$) wurde so gewählt, dass bei dieser Einstellung die Ganzkörperradioaktivität der Ratten etwa $250\ 000\ \text{lpM}$ betrug. Die Ganzkörperretentionsmessungen erfolgten mit einer Impulsvorwahl von 100 000 Impulsen, bei der vorletzten und letzten Messung (26,3 und 34,1 Stunden nach Versuchsbeginn) mit einer Impulsvorwahl von 40 000 Impulsen. Die letzte Messung (nach Ablauf von fast 6 physikalischen Halbwertszeiten des ^{99m}Tc) dauerte 16 - 24 Minuten.

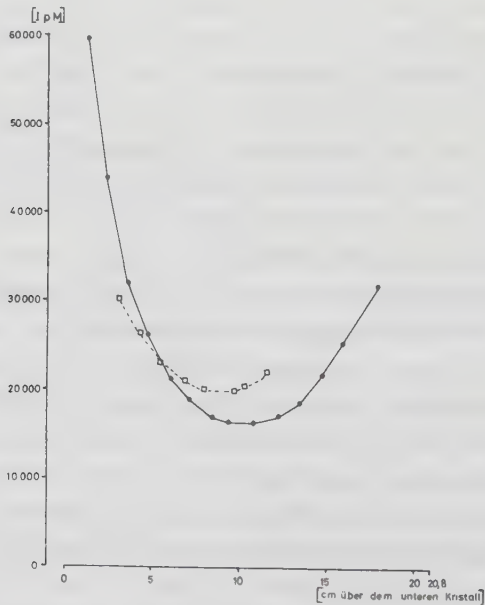


Abb. 1 Geometrieabhängigkeit der Radioaktivitätsmessung von ^{99m}Tc -Quellen in einem Ganzkörperzähler für Ratten

Die Radioaktivität der Organe oder Organproben wurde in einem Bohrlochkristall mit einem Differentialdiskriminator und automatischen Probenwechsler ("Autogamma", Packard Instrument Comp. Inc., Downers Grove, Ill., USA) gemessen. Abb. 2 zeigt die Spektrometrie von ^{99m}Tc bei einer Verstärkung von 80 % mit einer Fensterbreite von 2 %.

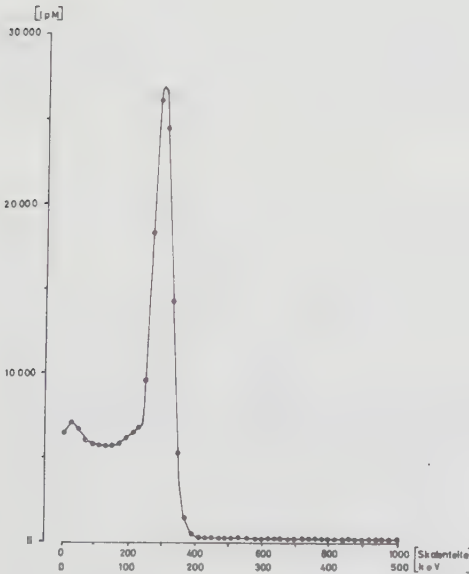


Abb. 2 Spektrum der Gammastrahlung des ^{99m}Tc

Mit ^{99m}Tc -Proben sehr niedriger Radioaktivität wurde die bestmögliche Fenstereinstellung ermittelt (Verstärkung von 80 % ; untere Schwelle: 200 Skalen-

teile, obere Schwelle 430 Skalenteile). Die aus je 30 Einzelmessungen von vier ^{99m}Tc -Proben berechnete Standardabweichung entsprach der erwarteten statistischen Verteilung des radioaktiven Zerfallsprozesses. Die Bohrung des 50,8 mm mal 50,8 mm grossen Kristalls hat einen inneren Durchmesser von 17 mm und eine Tiefe von 39 mm. Eine Füllhöhencharakteristik mit ^{99m}Tc ergab, dass bei Füllhöhen über 25 mm die Nettoimpulsbeträge bei konstanter ^{99m}Tc -Radioaktivität stärker abnehmen. Die Füllhöhe der Organproben in den Fiolax-Röhrchen überschritt 20 mm nicht.

Bei allen Messungen im Autogamma betrug die Zeitvorwahl 10 Minuten; trotz der sehr unterschiedlichen Radioaktivität der Organe und Gewebsproben lag der mittlere statistische Zählfehler bei den Organen zwischen 0,001 % bis 3 % mit Ausnahme des Rippenknorpels und der Nebennieren, bei denen er bis zu 7 % erreichte.

Für Leber, Milz und Nieren ergaben die Radioaktivitätsbestimmungen im Ganzkörperzähler (Organ in der geometrischen Mitte) im Vergleich zu denen im automatischen Gammaprobenwechsler Nettoimpulsbeträge von 1,0 : 28,8. Hierdurch wurde es unter Berücksichtigung der konstant verminderten Nettoimpulsbeträge des Organs bei Radioaktivitätsmessungen des Organs im Kadaver möglich, die Radioaktivität auch anderer Organe als Leber, Milz und Nieren auf die injizierte Dosis zu beziehen. Die Angaben über das Verhältnis des jeweiligen Organengewichts zum Körpergewicht bei Wistar-Ratten wurden für Blut und Skelettmuskulatur (HAGEMANN, 1960) sowie für Dünndarm und Dickdarm (CASTER u. Mitarb., 1955) der Literatur entnommen. Hierdurch liess sich näherungsweise der prozentuale Anteil der injizierten Dosis für diese Organe angeben. Für das Knochenmark und für den Rippenknorpel wurde auf diese Berechnung verzichtet, da genaue Mitteilungen über deren prozentuale Beteiligung am Körpergewicht bei Wistar-Ratten nicht bekannt waren.

Ergebnisse

1. Kinetik der Ganzkörperradioaktivität und Ausscheidungsmessungen

Die Mittelwerte der Ganzkörperradioaktivität von 13 Ratten fallen innerhalb von 34 Stunden nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid nur langsam um wenige Prozent des Ausgangswertes ab (Abb. 3).

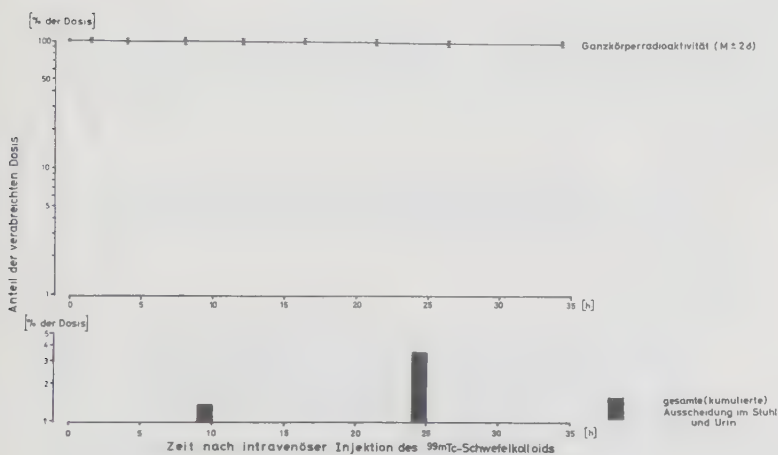


Abb. 3 Kinetik der Ganzkörperradioaktivität und gesamte (kumulierte) Ausscheidung von ^{99m}Tc im Urin und Kot nach intravenöser Injektion

Trotz der sehr niedrigen Standardabweichung von 1,3 % bis 2,6 % bei den einzelnen Messungen liegt die Abnahme der Ganzkörperradioaktivität im Bereich dieser Standardabweichung. Dem Ergebnis der Bestimmung der Radioaktivität im Kot und Urin entspricht jedoch der Abfall der Mittelwerte der Ganzkörperradioaktivität.

Die mittlere Ausscheidung von ^{99m}Tc im Kot und Urin beträgt innerhalb der ersten 9 Stunden 1,4 % der Dosis, in 24 Stunden insgesamt 3,5 % der Dosis. Davon entfallen 1,0 % auf den Urin, 2,5 % auf den Kot; allerdings liess sich eine erhebliche Kontamination des Kots durch Urin im Stoffwechselkäfig nicht vermeiden.

2. Kinetik der Organradioaktivität in den ersten 30 Minuten nach Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid

Aufgrund erheblicher Unterschiede sowohl der Radioaktivität pro g Organ als auch der Kinetik der Radioaktivität nach intravenöser Injektion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids lassen sich die 16 präparierten Organe oder Organproben 5 Gruppen zuordnen (s. Tabelle) :

- I. Blut
- II. Organe mit erheblichem Anteil des RES (Leber, Milz, Knochenmark, Nebenniere)
- III. Niere
- IV. Lunge
- V. Organe mit sehr niedriger spezifischer Radioaktivität, deren Radioaktivitätsabfall in den ersten Minuten des Versuches parallel dem des Blutes verläuft und sich dann verlangsamt (Magen, Dünndarm, Pankreas, Hoden, Nebenhoden, Skelettmuskel, Herz und Rippenknorpel).

I. Blut

Die Elimination von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid aus dem Blut bis 1,5 Minuten nach der Injektion erfolgt mit einer biologischen Halbwertszeit von etwa 35 Sekunden und entspricht hierbei annähernd einer einfachen Exponentialfunktion.

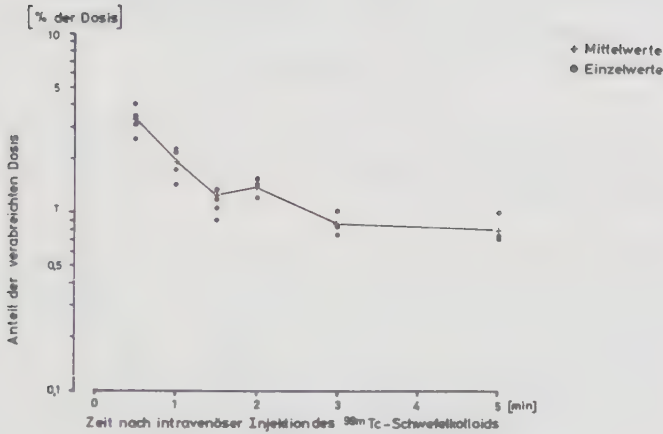


Abb. 4 Kinetik des ^{99m}Tc im Blut

Bei Extrapolation auf den Zeitpunkt der Injektion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids errechnet sich ein initialer Verteilungsraum von etwa 8,3 % des Körpergewichtes. Da das Blutvolumen der Ratte noch kleiner ist (etwa 5 % des Körpergewichtes; HAGEMANN, 1960) könnte der genannten biologischen Halbwertszeit eine weitere kürzere vorausgehen. Als Fehlermöglichkeit ist zu berücksichtigen, dass der mittlere Zeitpunkt der intravenösen Injektion trotz Messung mit der Stoppuhr nicht genau festzulegen ist, weil die Injektion etwa 5 Sekunden dauert. Da die Blutzirkulation von der Schwanzvene über die A. hepatica und die V. portae zur Leber Zeit benötigt, ist unmittelbar nach der Injektion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids eine gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität im gesamten Blut nicht anzunehmen.

Der Abfall der Blutradoaktivität von 1,5 bis 5 Minuten nach der Injektion folgt nicht einer einfachen Exponentialfunktion. Hierfür sprechen auch präkordiale Oberflächenradioaktivitätsmessungen an Ratten. Nach 5 Minuten befinden sich noch 5,1 % der Dosis im Blut, nach 30 Minuten 2,1 % ; ein geringer Teil der verbleibenden Radioaktivität verlässt nur langsam das Blut.

II. Organe mit erheblichem Anteil des RES

Leber

Die Leberradioaktivität steigt ähnlich einer Sättigungskurve an. Sie verläuft etwa spiegelbildlich zum Abfall der Blutradoaktivität. Schon 30 Sekunden nach der Injektion enthält die Leber 50,3 % der Dosis, 5 Minuten nach der Injektion 88,6 %, bis zur 30. Minute erfolgt nur ein geringer Anstieg auf 89,3 %.

Der Anstieg der Leberradioaktivität folgt keiner einfachen Exponentialfunktion. Die Extraktion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids aus dem Blut durch die Leber ist demnach der Blutkonzentration nicht proportional, sondern nimmt ab.

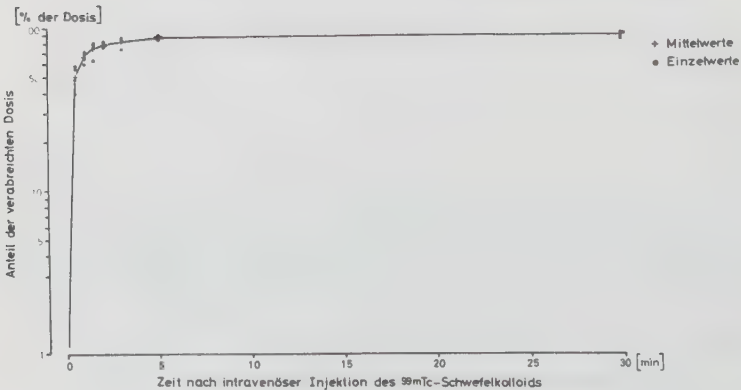


Abb. 5 Kinetik des ^{99m}Tc in der Leber

Die Leber weist die grösste ^{99m}Tc -Speicherung aller Organe auf (nach 30 Minuten 7,7 % der Dosis/g Organ). Bedingt durch die individuellen Organgewichte variiert die auf 1 g Organ bezogene Radioaktivität stärker als die des gesamten Organs.

Milz

Die Milzradioaktivität steigt etwas langsamer als die der Leber an. 30 Minuten nach der Injektion hat die Milz 2,6 % der Dosis aufgenommen.

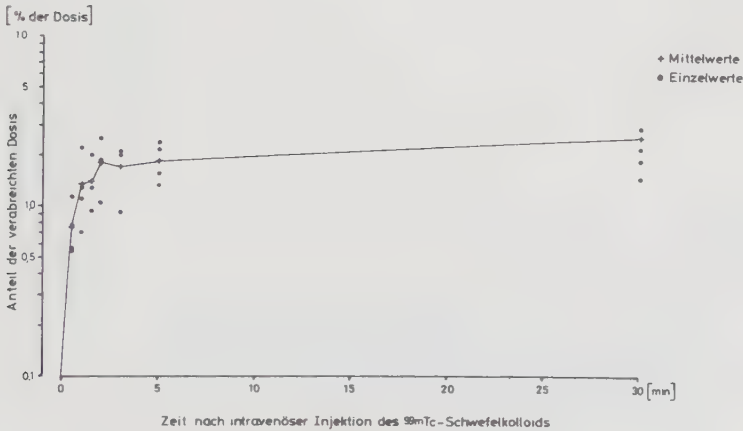


Abb. 6 Kinetik des ^{99m}Tc in der Milz

Im Vergleich zur Leber streut die Anreicherung des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids in der Milz wesentlich stärker. Dieser Befund ist aus der klinischen Szintigraphie bekannt, ohne dass man eine Erklärung dafür angeben kann (CANTOR, 1970).

Die in 1 g Milz gespeicherte Radioaktivität (nach 30 Minuten 2,8 % der Dosis/g Organ) beträgt etwa ein Drittel der Leber.

Knochenmark

30 Sekunden nach der Injektion ist die Radioaktivität des Knochenmarks in den Femurdiaphysen mit 0,68 % der Dosis/g Organ höher als die der meisten übrigen Organe. In den ersten 2 Minuten fällt sie langsamer als die Blutradoaktivität auf etwa die Hälfte ab, um danach allmählich anzusteigen. Nach 30 Minuten beträgt sie wieder 0,68 % der Dosis/g Organ und steht damit nach Leber und Milz an dritter Stelle.

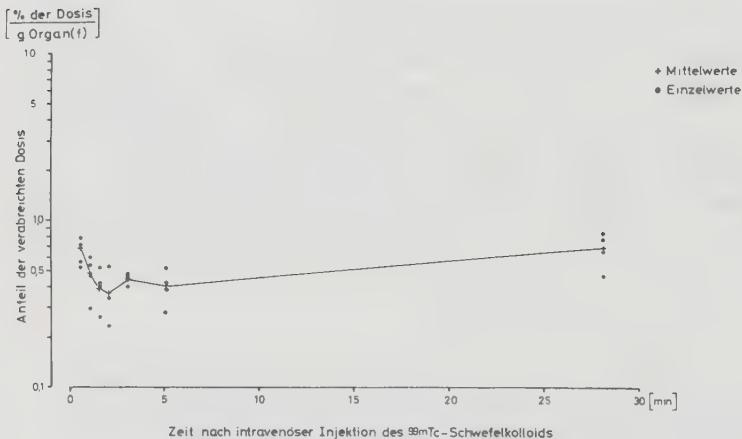


Abb. 7 Kinetik des ^{99m}Tc im Knochenmark

Die initiale Abnahme der anfangs hohen Radioaktivität ist offenbar in erheblichem Ausmass durch den Blutgehalt des Knochenmarks bedingt. Ihr überlagert sich eine langsame Speicherung des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids, obwohl die Blutradoaktivität infolge der Anreicherung des radioaktiv markierten Kolloids in der Leber absinkt.

Nebennieren

Ähnlich der des Knochenmarks ist die Radioaktivität der Nebenniere schon 30 Sekunden nach der Injektion hoch (0,47 % der Dosis/g Organ). Sie fällt in den ersten 2 Minuten auf etwa die Hälfte ab und steigt dann langsam an. Nach 30 Minuten enthalten beide Nebennieren bei einer Konzentration von 0,44 % der Dosis/g Organ jedoch nur 0,019 % der Dosis.

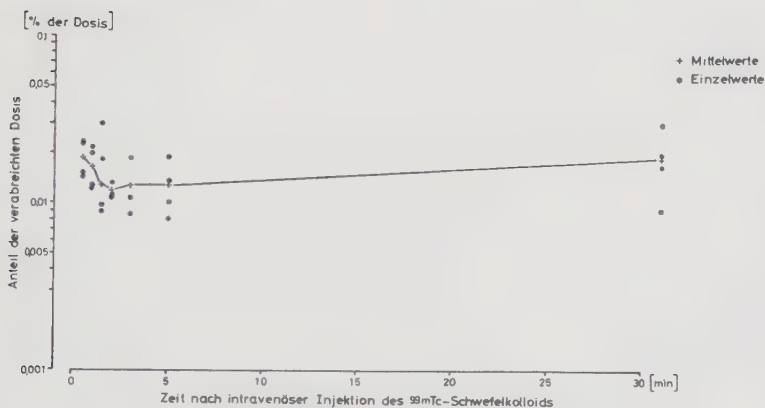


Abb. 8 Kinetik des ^{99m}Tc in der Nebenniere

III. Nieren

Die Radioaktivität der Niere liegt 30 Sekunden nach intravenöser Injektion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids mit 0,34 % der Dosis/g Organ nur wenig unter der des Knochenmarks und der Nebenniere. Sie sinkt von 0,68 % der Dosis 30 Sekunden nach der Injektion geringgradig und langsamer als die Blutradioaktivität ab. Sie steigt bereits nach 3 Minuten langsam an, um 30 Minuten nach Versuchsbeginn 0,88 % der Dosis zu erreichen.

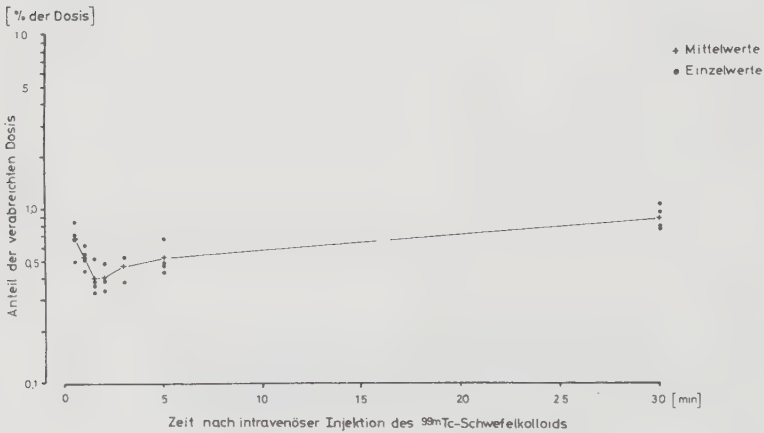


Abb. 9 Kinetik des ^{99m}Tc in der Niere

IV. Lunge

Bereits 30 Sekunden nach der Injektion übertrifft die Radioaktivität der Lungen mit 1,50 % der Dosis/g Organ die der Milz, des Knochenmarks und der Nebennieren. Im Vergleich zur Blutradioaktivität nimmt sie in den ersten 5 Minuten nach Versuchsbeginn langsam und annähernd exponentiell ab, so dass sie nach 1,5 Minuten die des Blutes übertrifft.

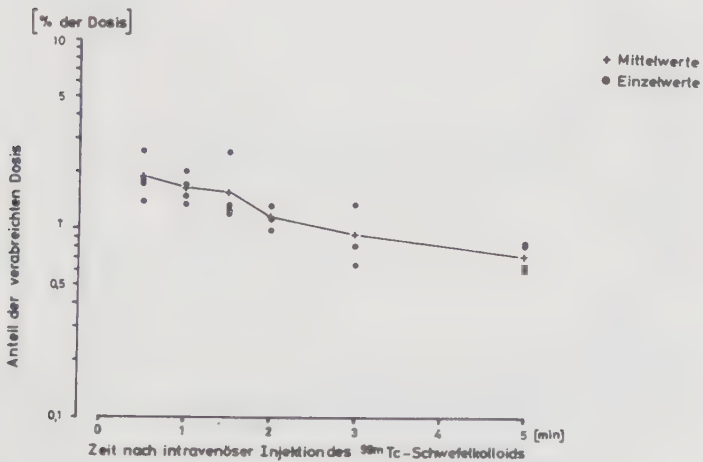


Abb. 10 Kinetik des ^{99m}Tc in der Lunge

30 Minuten nach der Injektion wird die Radioaktivität der Lungen mit 0,22 % der Dosis/g Organ zwar von den Organen mit erheblichem RES-Anteil übertroffen, ist aber um das zehnfache bis fünfzigfache höher als die Radioaktivität der Organe der folgenden Gruppe (V), die ebenfalls vom ersten Messwert an durch eine Abnahme der Radioaktivität gekennzeichnet ist.

V. Organe mit sehr niedriger Radioaktivität

Magen, Dünndarm und Dickdarm

Die Radioaktivität von Magen, Dünndarm und Dickdarm liegt im gleichen niedrigen Bereich, wobei die des Magens am höchsten und die des Dickdarms am niedrigsten ist.

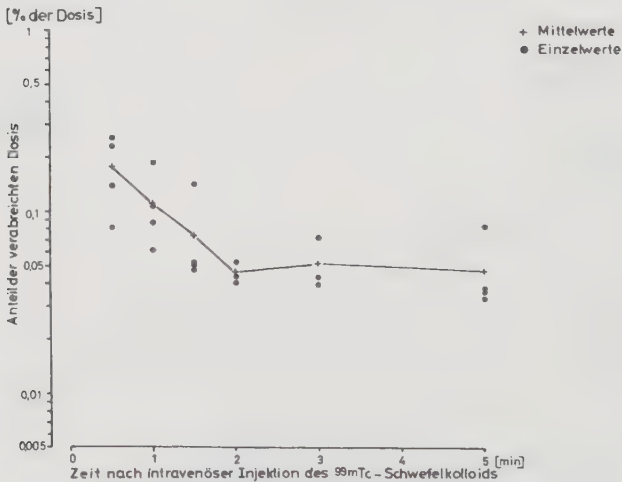


Abb. 10 Kinetik des ^{99m}Tc im Magen

Die Radioaktivität in den 3 Organen sinkt in den ersten Minuten des Versuches etwa parallel der Blutradoaktivität ab, danach bis zur 5. Minute langsamer; von der 5. bis 30. Minute fällt sie nur noch gering ab.

30 Minuten nach der Injektion übertrifft die Radioaktivität des Magens (0,030 % der Dosis/g Organ) nicht wesentlich die des Dünndarms (0,027 % der Dosis/g Organ).

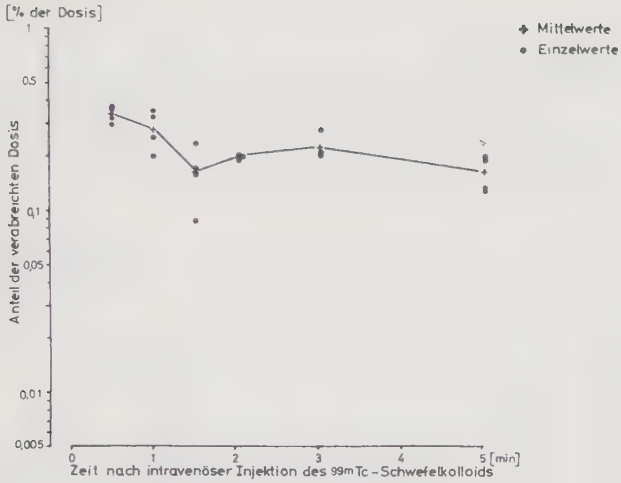


Abb. 11 Kinetik des ^{99m}Tc im Dünndarm

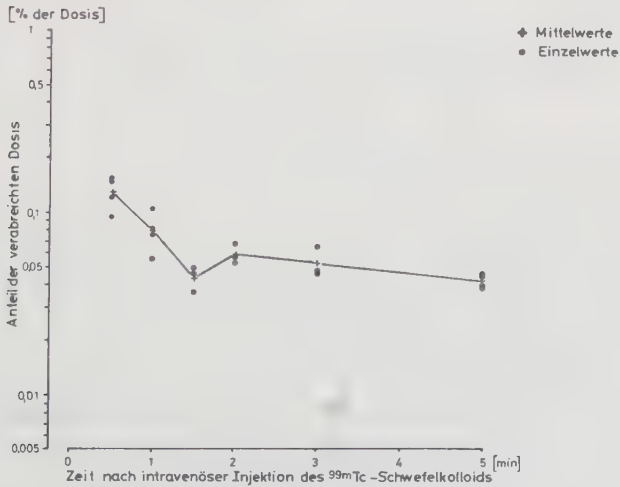


Abb. 12 Kinetik des ^{99m}Tc im Dickdarm

Pankreas

Die Radioaktivität des Pankreas nimmt in ähnlicher Weise ab wie die des Magens, des Dünndarms oder des Dickdarms. Nach 30 Minuten liegt sie in einem vergleichbaren Bereich (0,024 % der Dosis/g Organ).

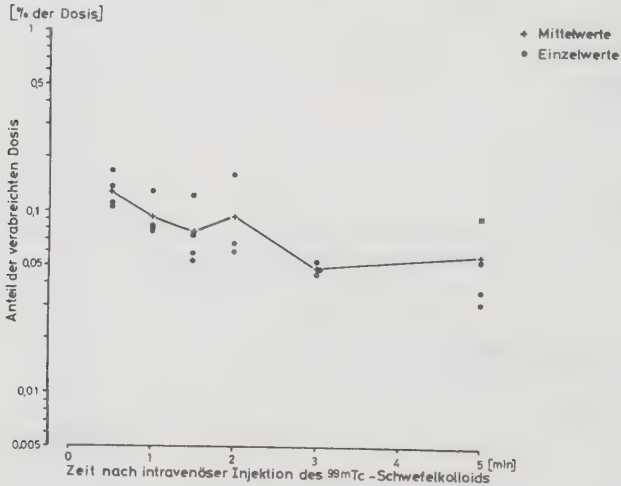


Abb. 13 Kinetik des ^{99m}Tc im Pankreas

Hoden und Nebenhoden

Die Konzentration des ^{99m}Tc im Hoden und Nebenhoden ist wie die der Skelettmuskulatur und des Rippenknorpels äusserst gering. Sie sinkt in den ersten 2 Minuten des Versuchs ebenso schnell wie die Blutradoaktivität ab, danach etwas langsamer. Die Radioaktivität des Hodens ist 30 Minuten nach der intravenösen Injektion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids mit 0,0049 % der Dosis/g Organ die niedrigste aller präparierten Organe. Beide Hoden enthalten zu diesem Zeitpunkt nur noch 0,014 % der injizierten Dosis.

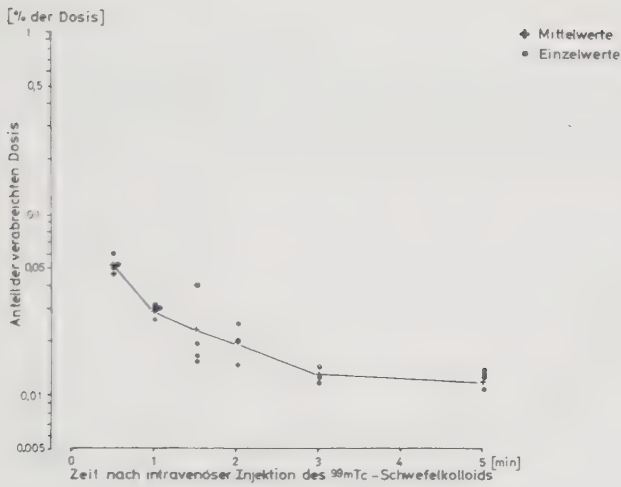


Abb. 14 Kinetik des ^{99m}Tc im Hoden

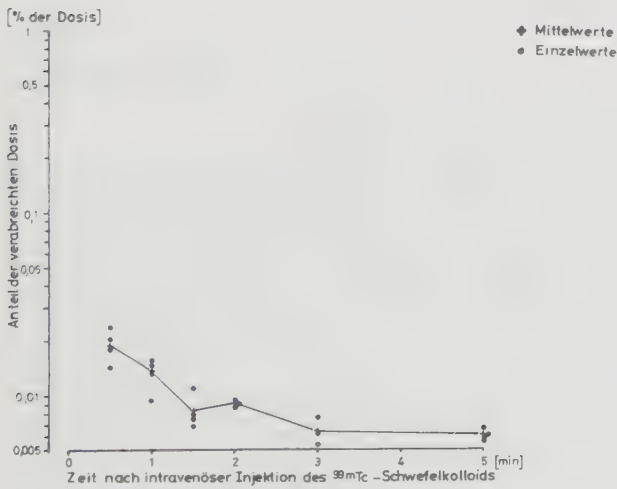


Abb. 15 Kinetik des ^{99m}Tc im Nebenhoden

Skelettmuskulatur

30 Sekunden nach der Injektion beträgt die Radioaktivität der Skelettmuskulatur nur etwa 1/100 der des Blutes. Sie fällt in den ersten 2 Minuten nach Versuchsbeginn parallel der Blutradoaktivität ab, danach langsamer.

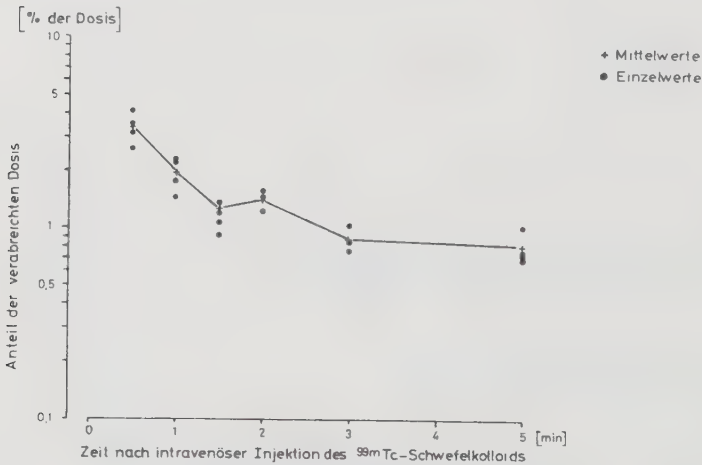


Abb. 16 Kinetik des ^{99m}Tc in der Skelettmuskulatur

Bei einer Radioaktivität von nur 0,0051 % der Dosis/g Organ 30 Minuten nach der Injektion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids und unter der Annahme einer Muskelmasse von 45 % des Körpergewichtes beträgt der in der Skelettmuskulatur enthaltene Anteil der injizierten Dosis nur 0,69 %.

Herz

Die Konzentration des ^{99m}Tc ist im Herzen etwa zehnmal höher als in der Skelettmuskulatur und deutlich grösser als in den übrigen Organen der Gruppe V. Die Radioaktivität des Herzens nimmt mit gleicher Geschwindigkeit ab wie die in den übrigen Organen der Gruppe V.

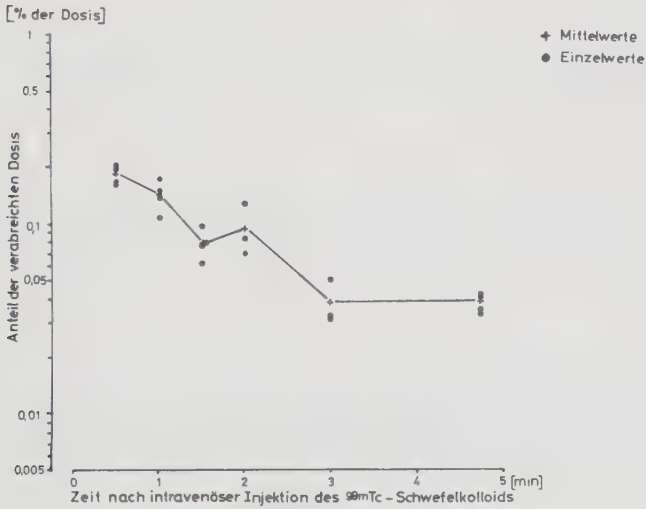


Abb. 17 Kinetik des ^{99m}Tc im Herzen

Rippenknorpel

Die Radioaktivität des Rippenknorpels entspricht 30 Sekunden nach der Injektion des radioaktiven Kolloids der sehr niedrigen Radioaktivität in Hoden, Nebenhoden und Skelettmuskulatur. Sie sinkt im Rippenknorpel in den ersten Minuten langsamer ab als in Hoden, Nebenhoden und Skelettmuskulatur. 30 Minuten nach Versuchsbeginn beträgt sie jedoch auch nur 0,0061 % der Dosis/g Organ.

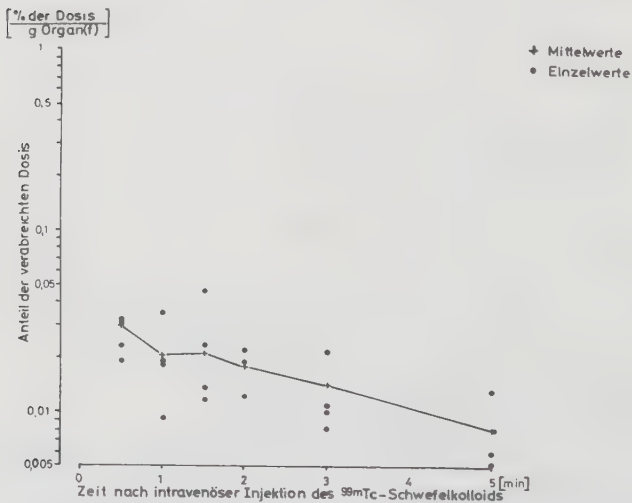


Abb. 18 Kinetik des ^{99m}Tc im Rippenknorpel

	0,5 min	1,0 min	1,5 min	2,0 min	3,0 min	5,0 min	30 min
Blut	39,29 +	24,25	13,39	11,9	7,43	3,08	2,12
	2,379 ++	1,461	0,942	0,699	0,467	0,289	0,120
Leber	50,28	66,89	75,05	79,82	82,03	88,56	89,30
	4,275	5,268	7,421	6,668	7,829	6,734	7,712
Milz	0,755	1,350	1,413	1,809	1,701	1,849	2,626
	0,789	1,954	1,619	1,897	2,265	2,247	2,813
Knochenmark							
	0,683	0,481	0,393	0,370	0,444	0,404	0,684
Nebenniere	0,0189	0,0166	0,0130	0,0119	0,0127	0,0127	0,0191
	0,469	0,381	0,438	0,233	0,293	0,262	0,436
Niere	0,680	0,523	0,402	0,408	0,466	0,518	0,876
	0,344	0,240	0,245	0,230	0,233	0,233	0,409
Lunge	1,883	1,641	1,372	1,156	0,930	0,715	0,312
	1,496	1,270	0,956	0,888	0,536	0,501	0,224
Magen	0,173	0,109	0,0735	0,0462	0,0806	0,0468	0,0384
	0,125	0,0683	0,0596	0,0298	0,0404	0,0323	0,0300
Dünndarm	0,338	0,283	0,165	0,199	0,225	0,164	0,153
	0,0669	0,0537	0,0346	0,0362	0,0447	0,0290	0,0271
Pankreas	0,128	0,0932	0,0777	0,0953	0,04391	0,0279	0,0308
	0,116	0,0762	0,0730	0,0714	0,0418	0,0235	0,0235
Hoden	0,0524	0,0291	0,0229	0,0196	0,0128	0,0117	0,0138
	0,0216	0,0108	0,00952	0,00707	0,00547	0,00463	0,00492
Nebenhoden	0,0186	0,0134	0,00809	0,00887	0,00621	0,00591	0,00561
	0,0292	0,0161	0,0140	0,0115	0,00908	0,00779	0,00649
Muskulatur	3,352	1,939	1,268	1,404	0,892	0,820	0,685
Skelett	0,0242	0,0155	0,0129	0,0109	0,00743	0,00633	0,00513
Herz	0,181	0,140	0,0785	0,0930	0,0379	0,0379	0,0254
	0,238	0,177	0,116	0,117	0,0557	0,0460	0,0289
Rippenknorpel	0,0294	0,0204	0,0209	0,0174	0,0142	0,0080	0,00614

Tab. Organradioaktivität nach i.v. Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid

+) = % Dosis/Organ

++) = % Dosis/g Organ

Diskussion

Nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid nimmt die Ganzkörperradioaktivität in 34 Stunden nur um wenige Prozent des Ausgangswertes ab. Die Blutradoaktivität fällt in den ersten Minuten mit einer biologischen Halbwertszeit von etwa 35 Sekunden ab, danach jedoch zunehmend langsamer. Die Radioaktivität in der Leber steigt rasch an und erreicht schon 5 Minuten nach der Injektion 88 % der Dosis. In Milz, Knochenmark, Nebenniere und Niere nimmt die Radioaktivität ebenfalls zu. Diese Organe enthalten eine höhere auf 1 g Organ bezogene Radioaktivität als die übrigen Organe. Auffallend ist, dass sie mit Ausnahme der Niere einen beträchtlichen Anteil des RES enthalten.

Die Organverteilung verschiedener ^{99m}Tc -Schwefelkolloidpräparate von frühestens 5 Minuten bis zu 48 Stunden nach intravenöser Injektion wurde vor allem bei Ratten (HAWKINS u. McALISTER, 1969; HANEY u. Mitarb., 1971), aber auch bei Mäusen (HARPER, 1964 c; STERN u. McAFEE, 1966), Hunden (HARPER, 1964 c) und Kaninchen (LARSON u. NELP, 1966; GOTTSCHALK, 1966) untersucht. Den eigenen Resultaten (von 0,5 Minuten bis 30 Minuten nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid bei 250 - 300 g schweren Wistar-Ratten) schliessen sich die Ergebnisse von HANEY und Mitarbeitern (1971) an. Sie benützten ebenfalls Tesuloid[®], allerdings mit einem Zusatz von 0,93 mg $\text{Na}_2\text{ÄDTA}/\text{ml}$ Reaktionslösung. Diese Autoren studierten die Verteilung des Präparates 5 Minuten bis 48 Stunden nach seiner intravenösen Injektion. Die mittlere Aufnahme der Leber betrug 88,5 % der injizierten Dosis (eigene Werte: 88,6 % bzw. 89,3 % nach 5 Minuten bzw. 30 Minuten), die der Milz 2,3 % (1,9 % bzw. 2,6 % nach 5 Minuten bzw. 30 Minuten); auch hier fällt eine erhebliche Schwankung der Radioaktivität der Milz auf. Knochenmark und Nebennieren wurden von diesen Autoren nicht untersucht.

Die Kinetik der Organradioaktivität in den ersten 30 Minuten nach Injektion lässt gewisse Schlüsse auf physikochemische Eigenschaften des von uns verwendeten ^{99m}Tc -Schwefelkolloids zu. Ein monodisperses (homogenes) Kolloid wird

weitaus überwiegend nach einer Exponentialfunktion aus dem Blut eliminiert (DOBSON u. Mitarb., 1949; GABRIELI, 1951; BENACERRAF u. Mitarb., 1957; DOBSON, 1957; NEUKOMM u. Mitarb., 1957; SCHÖNBERG u. Mitarb., 1963; GABRIELI u. Mitarb., 1965) entsprechend der Gleichung $C = C_0 \cdot e^{-kt}$. Ein polydisperses (heterogenes) Kolloid wird dagegen mit absinkender Konzentration im Blut zunehmend langsamer vom RES aus dem Blut entfernt (DOBSON u. Mitarb., 1949; SHEPPARD u. Mitarb., 1951; ZILVERSMIT u. Mitarb., 1952; NEUKOMM u. Mitarb., 1957). Bei heterogenen Suspensionen relativ grosser Partikel kann ein initialer sehr schneller Abfall zusätzlich durch die Filterfunktion der Lungenkapillaren zustandekommen (NEUKOMM u. Mitarb., 1957). In Anbetracht dieser Befunde anderer Autoren ist das von uns verwendete ^{99m}Tc -Schwefelkolloid wahrscheinlich polydispers. Da bereits 30 Sekunden nach der intravenösen Injektion des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids die Leber 50,3 % der Dosis, die Lungen jedoch nur 1,9 % der Dosis enthalten, kann nur ein sehr kleiner Teil der einzelnen oder aggregierten Partikel eine Grösse besitzen, die zu einer - zumindest zeitweiligen - Fixation in den Lungenkapillaren führt. Mit ^{99m}Tc markiertes mikroaggregiertes Albumin mit einer Teilchengrösse von 0,5 - 1,0 μm passiert die Lungenkapillaren (LOKEN u. Mitarb., 1965), während Mikroaggregate von 1 - 5 μm Durchmesser zum Teil schon in den Lungen festgehalten werden (KORT, 1961). Nach intravenöser Injektion von Chromphosphatpartikeln mit 0,5 - 1,3 μm bei Mäusen finden sich 3,7 - 13 % der Dosis in den Lungen (NEUKOMM u. Mitarb., 1957).

Die initiale biologische Halbwertszeit der Blutradoaktivität nach intravenöser Injektion verschiedener ^{99m}Tc -Schwefelkolloidpräparationen wird beim Menschen mit 2 - 3 Minuten (HARPER u. Mitarb., 1964 c) oder mit 1,5 - 4,4 Minuten bei einem Mittelwert von 2,5 Minuten (SMITH, 1965) sowie beim Kaninchen mit 1 - 3 Minuten (LARSON u. NELP, 1966) angegeben.

Verglichen damit fällt die Blutradoaktivität bei Ratten nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid in den ersten 1,5 Minuten mit einer Halbwertszeit von nur etwa 35 Sekunden ab. Verschiedene Tierarten und der Mensch eliminieren

Kolloide aus dem Blut sehr verschieden schnell. Für kolloidales Chromphosphat betragen die mittleren biologischen Halbwertzeiten im Plasma bei der Maus 30 Sekunden, bei der Ratte 45 Sekunden, beim Kaninchen 40 Sekunden, beim Hund 1,5 Minuten und beim Menschen 2,5 Minuten (DOBSON, 1957). Diese Unterschiede sind grösstenteils bedingt durch Unterschiede im Verhältnis von Gewicht der RES-haltigen Organe, besonders der Leber, zum Körpergewicht (DOBSON, 1957; NEUKOMM u. Mitarb., 1957); ausserdem spielt die Grösse des Blutvolumens im Vergleich zur Leberdurchblutung eine Rolle (DOBSON, 1957).

Die Partikelgrösse eines Kolloids beeinflusst entscheidend dessen Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Blut und seine bevorzugte Organlokalisation. DOBSON und Mitarbeiter (1949) fanden mit unterschiedlichen Kolloiden von Zirkonium, Columbium und Yttrium bei "relativ grosser" Partikelgrösse eine sehr schnelle Elimination aus dem Blut (biologische Halbwertszeit 30 Sekunden bis 1 Minute) und eine überwiegende Aufnahme in Leber und Milz (90 - 97 %), während Kolloide mit "mittlerer" Partikelgrösse sehr viel langsamer (biologische Halbwertszeit 30 - 80 Minuten) aus dem Blut bevorzugt vom Knochenmark (34 - 53 %) gespeichert wurden. Wenn einem Tier nach Injektion eines Kolloids mit "relativ grossen" Partikeln zu einem Zeitpunkt, bei dem die inzwischen sehr niedrige Blutradoaktivität nur noch langsam abfiel, Blut entnommen und einem zweiten Tier reinjiziert wurde, erfolgte eine langsame, bevorzugte Anreicherung der injizierten Radioaktivität im Knochenmark. Ähnliche Ergebnisse wurden mit unterschiedlichen ^{198}Au -Kolloiden erzielt (SHEPPARD u. Mitarb., 1951; ZILVERSMIT u. Mitarb., 1952). DOBSON (1957) konnte nachweisen, dass nach Injektion eines polydispersen Kolloids von Chromphosphat die im Kolloid enthaltenen kleinen Partikel von der Leber kaum aufgenommen werden.

Diese Befunde können erklären, warum bis zu 30 Minuten nach der Injektion von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid trotz der sehr niedrigen Blutradoaktivität die Radioaktivität des Knochenmarks und der Nebennieren noch langsam ansteigen.

Tesuloid[®] ermöglicht die einfache und schnelle Darstellung von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid, da die benötigten Reagenzien steril und pyrogenfrei in 2 Einmalspritzen oder in einem Reaktionsfläschchen vorgegeben sind. Dadurch kann ein bereits vorhandener, ohnehin vielseitig verwendbarer ^{99m}Tc -Generator auch für die Leber-, Milz- und Knochenmarkszintigraphie ausgenutzt werden.

Frühere Methoden zur Herstellung von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid wiesen erhebliche Nachteile auf. HARPER und Mitarbeiter (1964) hatten erstmals eine allerdings aufwendige Präparationsmethode für ^{99m}Tc -Schwefelkolloid angegeben. Sie leiteten Schwefelwasserstoff rasch durch eine Lösung von ^{99m}Tc -Pertechneat in 1 n HCl (mit 0,5 - 1 % Gelatine als Schutzkolloid), wobei ^{99m}Tc in Gegenwart von elementarem Schwefel mit ausgefällt wurde, möglicherweise als Tc_2S_7 . Nach der Neutralisation musste freies Pertechneat durch einen Anionenaustauscher entfernt werden. Die Suche nach einer einfacheren Herstellung, veranlasst durch die günstigen physikalischen Eigenschaften des ^{99m}Tc (HARPER u. Mitarb., 1964 a) und die im Vergleich zu ^{198}Au -Kolloid geringere Strahlendosis (SMITH, 1965), führte zu zahlreichen einander ähnlichen Präparaten. GARZON und Mitarbeiter (1965) sowie HAWKINS und Mitarbeiter (1969) gingen von präformiertem Antimonsulfid aus, das mit Polyvinylpyrrolidon als Stabilisator monatelang haltbar ist. Pertechneat soll sich zu 98 % an Antimonsulfid binden, so dass die Abtrennung von freiem Pertechneat unnötig ist (GARZON u. Mitarb., 1965). PATTON und Mitarbeiter (1966) sowie LARSON und NELP (1966) stellten ^{99m}Tc -Schwefelkolloid her; sie benutzten hierbei Perrhenat als Träger und Gelatine oder Dextran als Stabilisator. STERN und McAFEE (1966) setzten einer Natriumthiosulfatlösung (mit Gelatine oder Carboxymethylcellulose als Schutzkolloid) ^{99m}Tc -Pertechneat und Salzsäure zu; beim Erhitzen erfolgt die Disproportionierung des Thiosulfats zu elementarem kolloidalen Schwefel und gleichzeitig die Reduktion und Bindung des Pertechneats an das Kolloid.

Nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid können bei Verwendung von Dextran als Schutzkolloid (meist Dextran 70, Molekulargewicht 75 000) höhermolekulare und stärker verzweigte Dextrane offenbar antigen wirken (BAILEY u. Mitarb., 1967) und anaphylaktische Reaktionen hervorrufen (SMITH u. Mitarb., 1967). Die Suche nach einem nebenwirkungsfreien ^{99m}Tc -Schwefelkolloid führte zur Verwendung von Albumin (LARSON u. BENETT, 1969), 20 % Mannit (HUNTER, 1969) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) (LOPEZ u. FRENCH, 1969; SZYMENDERA u. Mitarb., 1968) als Schutzkolloid und zu Präparaten ohne Stabilisator. Das von WEBBER und Mitarbeitern (1969) angegebene Präparat mit einer Teilchengröße von 0,5 - 2 μm ist eine Suspension, da es sedimentiert und bereits nach 3 Stunden über 25 % freies ^{99m}Tc enthält. Durch Verwendung von wesentlich weniger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (LOPEZ u. FRENCH, 1969) können die Sedimentation erheblich vermindert und die Bindung von ^{99m}Tc verbessert werden.

Da bei den Untersuchungen die Ganzkörperradioaktivität in 34 Stunden nur um wenige Prozent abfällt und im Kot und Urin nur 3,5 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden werden, ist anzunehmen, dass im Organismus der Ratten der Anteil an nichtkolloidal gebundenem ^{99m}Tc gering ist. Innerhalb dieser Zeit wird das intravenös injizierte ^{99m}Tc -Schwefelkolloid im Organismus offenbar nicht zu einer Verbindung abgebaut, die ausgeschieden werden kann. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass beim Menschen nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Pertechnetat innerhalb von 72 Stunden im Urin 46 % und im Stuhl 20 % (ANDROS u. Mitarb., 1965) bzw. im Urin 15 - 58 % und im Stuhl 10 - 45 % (McAFEE u. Mitarb., 1964) ausgeschieden werden. Bei Mäusen verlassen innerhalb von 6 Stunden 50 % der Dosis den Organismus mit dem Kot und Urin (HARPER u. Mitarb., 1964 b). Die niedrige und abfallende Radioaktivität des Magens (bezogen auf 1 g Organ) spricht ebenfalls für eine geringe Konzentration an freiem ^{99m}Tc -Pertechnetat im ^{99m}Tc -Schwefelkolloid. Demgegenüber wird das Pertechnetat-Ion nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Pertechnetat von den Mukoidzellen der Magenmucosa konzentriert und sezerniert.

Mehrfach (LARSON u. NELP, 1966; HUNTER, 1969; DWORKIN u. Mitarb., 1967) wurde über die Bildung flockiger weisser Niederschläge nach längerem Stehen von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid berichtet, besonders bei Verwendung der ersten unge-
reinigten Eluate der ^{99}Mo -Generatoren. Nach intravenöser Injektion solcher Präparate war die Oberflächenradioaktivität über dem Thorax erhöht (DWORKIN u. Mitarb., 1967). HANEY und Mitarbeiter (1971) wiesen in Eluaten käuflicher Generatoren eine Al^{3+} -Ionenkonzentration von 0 - 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nach; bei Verwendung von Tesuloid[®] trat schon ab 1,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nach einer Stunde ein Niederschlag auf. $\text{Na}_2\text{ÄDTA}$ als Chelatbildner verhinderte auch bei hoher Al^{3+} -Ionenkonzentration eine Fällung.

Bei den eigenen Untersuchungen war in keinem Fall ein derartiger Niederschlag zu beobachten. Es wurden hierbei nur Eluate aus Technetop-II-Generatoren verwendet, bei denen die Al^{3+} -Ionenkonzentration des Eluates 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nicht übersteigen soll. Das frisch hergestellte ^{99m}Tc -Schwefelkolloid wurde innerhalb einer Stunde injiziert. Die Organradioaktivität der Lungen

der untersuchten Ratten (0,72 % bzw. 0,31 % der Dosis nach 5 Minuten bzw. 30 Minuten) ist sogar niedriger als die von HANEY und Mitarbeitern (1971) bei Verwendung von Tesuloid[®] mit einem Zusatz von Na₂ÄDTA gefundene (1,42 % bzw. 1,13 % der Dosis nach 5 bzw. 30 Minuten allmähliche Abnahme in 48 Stunden bis auf 0,27 % der Dosis). STERN und McAFEE (1966) fanden bei weissen Mäusen etwa 0,7 - 2,8 % der Dosis, LARSON und NELP (1966) bei Kaninchen 3 % der Dosis in den Lungen. Die 30 Sekunden nach Injektion sehr hohe spezifische Radioaktivität der Lunge, die verglichen mit der des Blutes wesentlich langsamer abfällt, ist von zahlreichen Faktoren abhängig, die sich kaum abschätzen lassen: Verteilung der Partikelgrössen im polydispersen Kolloid, Aggregation der Partikel, Stabilisator und Ladung der Partikel (GABRIELI, 1965).

Unter der Voraussetzung, dass sich nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc-Schwefelkolloid 90 % der Dosis in der Leber, 5 % in der Milz und 5 % im Knochenmark befinden und keine nennenswerte Ausscheidung von ^{99m}Tc erfolgt, berechnete SMITH (1956) bei einer Dosis von 3 mCi die absorbierte Strahlendosis der Leber mit 0,99 mrad, die der Milz mit 0,48 mrad, die des Knochenmarks mit 0,07 mrad und die Gesamtkörperdosis mit 0,05 mrad. Eine zur Leberszintigraphie in der Klinik übliche Dosis von 150 μ Ci ¹⁹⁸Au-Kolloid ergibt demgegenüber eine absorbierte Strahlendosis der Leber von 3,9 mrad, der Milz von 3,7 mrad und des Knochenmarks von 0,4 mrad bei einer Ganzkörperstrahlendosis von 0,35 mrad (SMITH, 1956). Die absorbierte Dosis stellt damit auch für die Knochenmarkszintigraphie mit ^{99m}Tc-Schwefelkolloid keinen begrenzenden Faktor dar.

Über die Verwendung von ^{99m}Tc-Schwefelkolloid zur Leberszintigraphie liegen eingehende Untersuchungen vor. In einem Leberphantom liessen sich oberflächliche wie tief liegende Füllungsdefekte durch ^{99m}Tc besser darstellen als durch ¹⁹⁷Hg, ¹³¹I oder ¹⁹⁸Au unter vergleichbaren Bedingungen (LOKEN u. GERDING, 1967). Vergleichende Untersuchungen mit kolloidalem ¹⁹⁸Au (CANTOR u. Mitarb., 1970; DWORKIN u. Mitarb., 1967) ergaben eine bessere Darstellung der Leber

und eine höhere diagnostische Treffsicherheit mit ^{99m}Tc -Schwefelkolloid. Bei etwa 75 % der Untersuchungen und damit häufiger als mit Radiogoldkolloid stellt sich die Milz dar, unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose oder Splenomegalie. Dementsprechend wurde ^{99m}Tc -Schwefelkolloid meist unter Benützung der Szintillationskamera zur Milzdarstellung verwendet (PETASNICK u. GOTTSCHALK, 1965/1966). Die verhältnismässig niedrige Strahlenbelastung durch ^{99m}Tc ermöglicht die Knochenmarkszintigraphie am Menschen, die eine hohe Dosis ^{99m}Tc -Schwefelkolloid erfordert. Tierexperimentelle Untersuchungen der "retikuloendothelialen Funktion" mit ^{99m}Tc -Schwefelkolloid und der Erythropoese mit ^{59}Fe (GREENBERG u. Mitarb., 1966; NELP, 1966; NELP u. Mitarb., 1967) wie auch nuklearmedizinische Befunde beim Menschen (ATKINS u. Mitarb., 1966; VAN DYKE, 1967) sprechen für eine gute Übereinstimmung der räumlichen Verteilung bei zahlreichen Blutkrankheiten, nicht aber nach akuter Strahlenexposition. Wie kolloidales ^{198}Au ist ^{99m}Tc -Schwefelkolloid zur Lymphknotenzintigraphie benutzt worden; ein Nachteil stellt jedoch hierbei die kurze physikalische Halbwertszeit des ^{99}Tc dar (HAUSER, 1969).

Zusammenfassung

Nach intravenöser Injektion eines Präparates von ^{99m}Tc -Schwefelkolloid (Tesuloid $\textcircled{\text{R}}$) wurden bei 250 - 300 g schweren männlichen Wistar-Ratten die Ganzkörperradioaktivität und die gesamte Ausscheidung im Stuhl und Urin sowie die Verteilung in 16 Organen untersucht.

Bei einer gesamten Ausscheidung von 3,5 % der Dosis in 24 Stunden fällt die über 34 Stunden gemessene Ganzkörperradioaktivität nur geringfügig ab. Die Radioaktivität reichert sich am stärksten in Organen mit erheblichem Anteil des RES an (Leber, Milz, Knochenmark, Nebennieren). Die Leber enthält nach 30 Sekunden bereits 50 %, nach 5 Minuten 88 % der Dosis; entsprechend schnell nimmt die Blutradoaktivität ab, ohne einer einfachen Exponentialfunktion zu folgen. Die Milz speichert erheblich weniger Radioaktivität als die Leber; nach 30 Minuten hat sie 2,6 % der Dosis aufgenommen. Die Radioaktivität des Knochenmarks und der Nebennieren sinkt anfänglich ab und steigt bis zu 30 Minuten langsam an. Die kurz nach der Injektion hohe Radioaktivität der Lungen fällt ab, wenn auch langsamer als die des Blutes.

Aus diesem biologischen Verhalten ergibt sich, dass das verwendete ^{99m}Tc -Schwefelkolloid sehr wenig nicht kolloidal gebundenes ^{99m}Tc enthält und dass es ein polydisperses Kolloid darstellt.

Für nuklearmedizinische Untersuchungen ist bedeutsam, dass ^{99m}Tc -Schwefelkolloid zum grössten Teil von Leber und Milz aufgenommen wird. Ein sehr geringer Teil von grossen oder aggregierten Partikeln wird in den Lungenkapillaren festgehalten und zum Teil, wahrscheinlich in Form besonders kleiner Partikel, in Knochenmark und Nebennieren gespeichert.

Literatur

- 1 ANDROS, G., HARPER, P.V., LATHROP, K.A., u. McCARDLE, R.J.:
Per technetate 99m Localization in Man with Applications to Thyroid
Scanning and Study of Thyroid Physiology.
J.clin. Endocr. 25 (1965), 1067
- 2 ATKINS, H.J., SCHIFFER, L., GREENBERG, M.L., u. RICHARDS, P.:
Reticuloendothelial Activity of Spleen and Marrow Studied with
Technetium-99m.
J. nucl. Med. 7 (1966), 346
- 3 BAILEY, G., STRUB, R.L., KLEIN, R.C., u. SALVAGGIO, J.:
Dextran-Induced Anaphylaxis.
J.Amer. med. Ass. 200 (1967), 889 - 891
- 4 BAUMANN, E.J., SEARLE, N., YALOW, A.A., SIEGLE, E., u.
SEIDLIN, S.M.: Filtration of Seventh Group Elements by Thyroid Studied
with Radioactive Isotopes (Abstract).
Int. Physiol. Congr. 19 (1953), 194
- 5 BENACERRAF, B., BIOZZI, G., HALPERN, B.N., u. STIFFEL, D.:
Physiology of Phagocytosis of Particles by the R.E.S.. In: *Physiopathology
of Reticulo-Endothelial System*. HALPERN, B.N. ed.. Oxford, 1957.
Blackwell Scientific Publication S. 52 - 79
- 6 CANTOR, R.E., COHN, E.M., PARK, C.H., u. SHAPIRO, R.:
Comparative Liver Scanning.
J.Amer.med. Ass. 211 (1970), 1677-1680
- 7 CASTER, W.O., PONCELET, J., SIMON, A.B., u. ARMSTRONG, W.D.:
Tissue Weights of the Rat. I. Normal Values Determined by Dissection
and Chemical Methods.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 91 (1955), 122 - 126
- 8 DOBSON, E.L., GOFMAN, J.W., JONES, H.B., KELLY, L.S., u.
WALKER, L.A.: Studies with Colloids Containing Radioisotopes of Yttrium,
Zirconium, Columbium, and Lanthanum. II. The Controlled Selective
Localization of Radioisotopes of Yttrium, Zirconium, and Lanthanum in
the Bone Marrow, Liver, and Spleen.
J. Lab. clin. Med. 34 (1949), 305 - 312
- 9 DOBSON, E.L., u. JONES, H.B.: The Behavior of Intravenously Injected
Particulate Material.
Acta med. Scand. 144 (1952), Suppl. 273 : 1
- 10 DOBSON, E.L.: Factors Controlling Phagocytosis. In: *Physiopathology
of the Reticulo-Endothelial System*. HALPERN, B.N. ed.. Oxford, 1957.
Blackwell Scientific Publication, S. 80 - 114

- 11 DWORKIN, H.J., NELIS, A., DOWSE, L.: Rectilinear liver scanning with technetium 99m sulfide colloid.
Amer. J. Roentgenol. 101 (1967), 557 - 560
- 12 VAN DYKE, D., PRICE, D.C., SHKURKIN, C., u. ANGER, H.O.: Differences in distribution of haematopoietic and reticuloendothelial marrow in haematologic diseases.
J. nucl. Med. 8 (1967), 294
- 13 EGE, G.N., u. RICHARDS, L.P.: Introducing PVP as a Stabiliser in the Preparation of Technetium Sulfur Colloid.
Brit. J. Radiol. 42 (1969), 552
- 14 GABRIELI, E.R.: The Velocity at which Radioactive Colloids Disappear from the Blood. Studies of the Function of the Reticulo-Endothelial System.
Acta phys. scand. 23 (1951), 283 - 290
- 15 GABRIELI, E.F. YEOSTROS, S.J., u. DOGANER, Y.: Reticuloendothelial System. Phagocytotic and Catabolic Activity. As Observed in Rats and Humans with Cirrhosis.
Arch. Path. 80 (1965), 24 - 29
- 16 GABRIELI, E.R., u. SNELL, F.M.: Reflection of Reticuloendothelial Function in Studies of Blood Clearance Kinetics.
J. reticuloendoth. Soc. 2 (1965), 141 - 157
- 17 GARZON, O.L., PALCOS, M.C., u. RADICELLA, R.: A Technetium-99m Labelled Colloid.
Int. J. appl. Radiat. 16 (1965), 613
- 18 GOTTSCHALK, M.D.: Radioisotope Scintiphotography with Tc 99m and the Gamma Scintillation Camera.
Amer. J. Roentgenol. 97 (1966), 860
- 19 GREENBERG, M.L., ATKINS, H.L., SCHIFFER, L.M.: Erythropoietic and Reticuloendothelial Function in Bone Marrow in Dogs.
Science 152 (1966), 526 - 528
- 20 HAGEMANN, E.: Ratte und Maus. Versuchstiere in der Forschung.
Berlin, 1960. Walter de Gruyter & Co., S. 84, 91
- 21 HANEY, T.A., ASCANIO, J., GIGLIOTTI, J.A., GUSMANO, E.A., u. BRUNO, G.A.: Physical and Biological Properties of a ^{99m}Tc-Sulfur Colloid Preparation Containing Disodium Edetate.
J. nucl. Med. 12 (1971), 64 - 68
- 22 HARPER, P.V., BECKER, R., CHARLSTON, D., u. LATHROP, K.A.: Optimization of a Scanning Method Using Tc^{99m}.
Nucleonics 22 (1964), 50 (a)

- 23 HARPER, P.V., LATHROP, K.A., McCARDLE, R.J., u. ANDROS, G.:
The Use of Technetium ^{99m}Tc as a Clinical Scanning Agent for Thyroid,
Liver, and Brain.
IAEA Symposium, Athen, 2. April 1964, S. 33 (b)
- 24 HARPER, P.V., LATHROP, K.A., u. RICHARDS, P.: ^{99m}Tc as Radiocolloid.
J. nucl. Med. 5 (1964), 382 (c)
- 25 HAUSER, W.: Lymph Node Scanning with ^{99m}Tc -Sulfur Colloid.
Radiology 92 (1969), 1369 - 1371
- 26 HAWKINS, L.A., u. McALISTER, J.M.: The use of ^{99m}Tc antimony
sulphide colloid for liver scanning: its preparation and some clinical
and experimental observations.
Brit. J. Radiol. 42 (1969), 657 - 661
- 27 HUNTER, W., jr.: Stabilization of Particulate Suspensions with Nonantigenic
Polyhydric Alcohols: Application to ^{99m}Tc -Sulfur Colloid.
J. nucl. Med. 10 (1969), 607 - 608
- 28 KORT, W.: ^{99m}Tc -Humanserumalbumin in kolloidaler Form für die Leber-
szintigraphie.
Strahlentherapie 137 (1969), 420 - 423
- 29 LARSON, S.M., u. NELP, W.B.: Radiopharmacology of a Simplified
Technetium- ^{99m}Tc -Colloid Preparation for Photoscanning.
J. nucl. Med. 7 (1966), 817 - 826
- 30 LARSON, S.M., u. BENETT, L.R.: Human Serum Albumin as a Stabilizer
for ^{99m}Tc -Sulfur Suspension.
J. nucl. Med. 10 (1969), 294 - 295
- 31 LOKEN, M.K., TELANDER, G.T., SALMON, R.J.: Technetium- ^{99m}Tc
Compounds for Visualization of Body Organs.
J. Amer. med. Ass. 194 (1965), 152 - 156
- 32 LOKEN, M., K., GERDING, D.: Visualization of filling defects in a liver
phantom containing ^{99m}Tc , ^{197}Hg , ^{131}I or ^{198}Au using a rectilinear
scanner or scintillation camera.
J. Amer. Roentgenol. 101 (1967), 551 - 556
- 33 LOPEZ, R.B., u. FRENCH, R.J.: Stabilizer free Technetium Colloid.
Brit. J. Radiol. 42 (1969), 633 - 635
- 34 McAFEE, J.G., FUEGER, C.F., STERN, H.S., WAGNER, H.N., jr.,
u. MITIGA, T.: ^{99m}Tc for Brain Scanning.
J. nucl. Med. 5 (1964), 811 - 827
- 35 NELP, W.B.: Distribution of the erythron and the R.E.S. in bone marrow organ.
J. nucl. Med. 7 (1966), 366

- 36 NELP, W.B., LARSON, S.M., BOWER, R.E., u. GROUSE, L.D.:
Temporary dissociation of R.E.S. and erythron activity in the marrow
following irradiation.
J. nucl. Med. 8 (1967), 295
- 37 NEUKOMM, S., LERCH, P., u. JALLUT, O.: Physiochemical Factors
Governing the Phagocytotic Function of the R.E.S. In : HALPERN, B.N.,
ed.: Physiopathology of the Reticulo-Endothelial System. Oxford, 1957.
Blackwell Scientific Publication, S.115 - 127
- 38 PATTON, D.D., GARCIA, E.N., u. WEBBER, M.M.: Simplified
preparation of Technetium 99m sulfide for liver scanning.
Amer. J. Roentgenol. 97 (1966), 880
- 39 PETASNICK, J.P., u. GOTTSCHALK, A.: Spleen scanning with
 99m technetium sulfur colloid and the scintillation camera.
J. Nucl. Med. 6 (1965), 362
- 40 PETASNICK, J.P., u. GOTTSCHALK, A.: Spleen scintiphotography
with Tc- 99m -S-colloid and gamma ray scintillation camera.
J. nucl. Med. 7 (1966), 733 - 739
- 41 REMY, H.: Lehrbuch der Anorganischen Chemie.
Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G., Leipzig, 1961,
Elfte neubearbeitete Aufl., Bd. II, S. 274 - 278
- 42 SCHEER, K.E., MAIER-BORST, W.: Zur Darstellung von ^{99m}Tc für
medizinische Zwecke.
Nucl.-Med. 3 (1963), 214 - 217
- 43 SCHOENBERG, M.D., GILMAN, P.A., MUMAW, V.R., u. MOORE, R.D.:
Proliferation of the R.E.S. and Phagocytosis.
Exp. molec. Path. 2 (1963), 126 - 143
- 44 SHEPPARD, C.W., JORDAN, G., u. HAHN, P.F.: Disappearance
of Isotopically Labelled Gold Colloids from the Circulation of the
Dog.
Amer. J. Physiol. 164 (1951), 345 - 350
- 45 SMITH, E.M.: Radiochemical Purity, Internal Dosimetry, and Calibration
of ^{99m}Tc .
J. nucl. Med. 5 (1964), 383
- 46 SMITH, E.M.: Internal Dose Calculation for Tc- 99m .
J. nucl. Med. 6 (1965), 231 - 235
- 47 SMITH, E.M., SMOAK, W.M., u. GILSON, A.J.: Letter for the
editor.
J. nucl. Med. 8 (1967), 896

- 48 STERN, H.S., McAFEE, J.G.: Preparation, Distribution and Utilization of Technetium-99m Sulfur Colloid.
J. nucl. Med. 7 (1966), 665 - 675
- 49 SZYMENDERA, J., MALINOWSKI, A.Z., CHEGUILLAUME, J., u. TOLWINOWSKI, J.: Experience with the Preparation and the Use of ^{99m}Tc -Sulfide Colloid.
Nucl- Med. 3 (1963), 214 - 217
- 50 WEBBER, M.M., VICTORY, W., u. CRAGIN, M.D.: Stabilizer Reaction-Free ^{99m}Tc -Sulfur Suspension for Liver, Spleen and Bone-Marrow Scanning.
Radiology 92 (1969), 170
- 51 WILSON, B.J. (Ed.), (1966): The Radiochemical Manual.
Second Edition, 228, The Radiochemical Centre, Amersham.
- 52 ZILVERSMIT, D.B., BOYD, G.A., u. BRUCER, M.: The Effect of Particle Size on Blood Clearance and Tissue Distribution of Radioactive Gold Colloids.
J. Lab. clin. Med. 40 (1952), 255 - 260

Lebenslauf

Am 9. 12. 1942 wurde ich in Gräfentonna/Thüringen als erstes Kind des Lehrers Friedrich Marx (gefallen 1945) und seiner Ehefrau Gisela geb. Backhaus geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule zunächst in Gräfentonna, nach der Übersiedlung meiner Mutter nach Würzburg die dortige Goetheschule. 1953 trat ich in die Roentgen-Oberschule in Würzburg ein, an der ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1962/63 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg auf und bestand im August 1969 die Ärztliche Prüfung.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an der chirurgischen Abteilung des St. Josefstiftes in Celle, in der Medizinischen Klinik des Oldenburgischen Landeskrankenhauses Sanderbusch und an der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Klinik im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin, an der ich zur Zeit als wissenschaftlicher Assistent tätig bin.

Im November 1970 erhielt ich die Approbation als Arzt.

